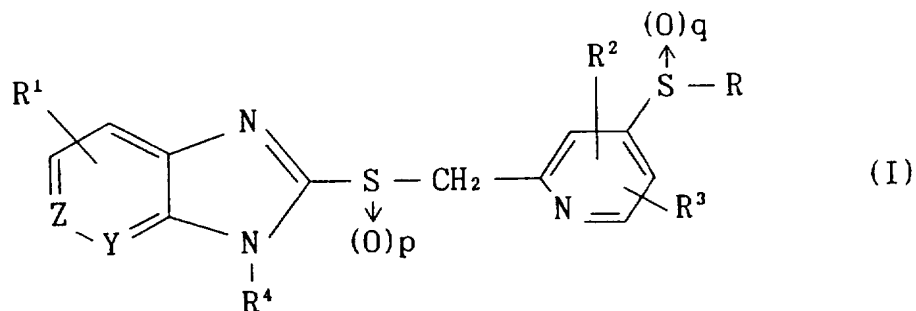


(54)発明の名称      ピリジン化合物およびその医薬用途

## (57) 要約

本発明は、一般式 (I)



[式中、各記号は前記と同義である。]

により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩に関する。また、当該化合物と医薬上許容し得る担体とを含有する医薬組成物、当該化合物と抗潰瘍薬と、または当該化合物と抗潰瘍薬と抗生物質もしくは抗原虫薬とを含有する医薬組成物に関する。さらに、当該化合物を投与する消化器系疾患の予防・治療方法、当該化合物と抗潰瘍薬、または当該化合物と抗潰瘍薬と抗生物質もしくは抗原虫薬とを投与する消化器系疾患の予防・治療方法に関する。

本発明化合物は、ヒトを含む哺乳動物に対して、ヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防および治療、潰瘍の再燃再発防止、嘔吐の抑制、ノン・アルサージスペプシア (Non-ulcer dyspepsia) の予防および治療、腫瘍 (胃癌など) の予防および治療に使用される。また、胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用、胃腸細胞保護作用、抗下痢作用などを有し、消化器系疾患 (胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、下痢、大腸炎など) の予防および治療薬として有用である。

## 参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ			TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SD	スーダン		
EE	エストニア			SE	スウェーデン		

## 明細書

## ピリジン化合物およびその医薬用途

## 技術分野

本発明は、ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用、胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用、胃腸細胞保護作用、潰瘍の再燃再発防止作用などを有する新規なピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩に関する。

また、本発明は、当該ピリジン化合物と医薬上許容し得る担体とを含有する医薬組成物、また当該ピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩と抗潰瘍薬とを含有する医薬組成物、さらに当該ピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩と抗潰瘍薬と抗生物質もしくは抗原虫薬とを含有する医薬組成物に関する。

更に、当該ピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩を投与する消化器系疾患の予防・治療方法、また当該ピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩と抗潰瘍薬とを投与する消化器系疾患の予防・治療方法、さらに当該ピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩と抗潰瘍薬と抗生物質もしくは抗原虫薬とを投与する消化器系疾患の予防・治療方法に関する。

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori* : 以下、*H. Pylori* と称することもある) は、活動性慢性胃炎患者の胃粘膜から分離されたグラム陰性細菌である (Warren, J. R. & Marshall, B. J. *Lancet* i : 1273-1275, 1983)。本菌は胃十二指腸潰瘍患者より高率に分離されること、ヒトボランティアによる感染実験から明らかな活動性胃炎の所見を呈すること (Morris, A. & Nichololson, G. *Am. J. Gastroenterology*, 82 : 192-199, 1987)、および *H. Pylori* 感染実験動物でもヒトに類似した胃炎の症状を呈することなどから、上部消化管疾患との関連性はかなり明白になってきた。また最近では胃ガンの重要なリスクファクターとしても注目されている (Parsonnet, J. et al. *N. Eng. J. Med.* 325 : 1127-1131, 1991)。

*H. Pylori* による胃・十二指腸潰瘍の発症機序は明らかにされていないが、本菌の感染によって生じる背景胃粘膜の細胞障害が一因と考えられ、

菌側の発症要因と宿主側の免疫応答の面から検討されている。菌側の要因としては菌の産生するウレアーゼによって生じるアンモニアの細胞障害性(Hazell S. L., Lee A. Lancet ii : 15-17, 1986)のほか、プロテアーゼ、リパーゼの粘液層の分解による攻撃因子に対する防御能の低下(Sarosiek J. Slomiany A. & Slomiany B. L. Scand. J. Gastroenterol. 23 : 585-590, 1988)、空胞化サイトトキシン (Vac A, Cag A) による直接的な細胞障害性などが知られている(Figura N., Guglielmetti O., Rossolini A. et al. J. Clin Microbiol. 27 : 225, 1989, Cover T.L., Dooley C.P. & Blaser M.J. Infection and Immunity, 58 : 603, 1990, Cover T.L. & Blaser M.J. J. Biol. Chem. 267 : 10570, 1992)。一方H. Pylori感染が宿主の免疫系を刺激していることは血清中に H. Pyloriの病原因子に対する特異抗体を誘導していること、H. Pylori 感染胃粘膜に多核白血球、マクロファージ、リンパ球などの炎症細胞の浸潤が見られることから明らかである。また最近H. Pylori 感染胃粘膜において、顕著なインターロイキン8の産生亢進が見られ、多核白血球を遊走、活性化することが報告されている(Crabtree J.E., Wyatt J.I., Trejdosiewics L.K. et al. J. Clin. Pathol. 47 : 61, 1994)。以上のようにH. Pylori 感染による胃粘膜障害の発症には菌の障害性因子と持続感染によって誘導される免疫応答が相互に関連していると考えられている。

近年、胃潰瘍や十二指腸潰瘍の治療はめざましい発展を遂げた。しかし、薬剤の減量や中止により再発し易いことや、薬剤抵抗性の難治性潰瘍症が問題となっている。H. Pylori の胃・十二指腸疾患における関与が指摘されるにつれ、H. Pyloriに抗菌力を持つ薬剤の投与による除菌の試みが検討されるようになってきた(Chiba N. et al. Am. J. Gastroenterology 87 : 1716-1727, 1992)。

H. Pylori を除菌することにより、消化性潰瘍の再燃・再発を有意に抑制するという事実は両者の関係を裏付けるものであり、1994年に「全てのH. Pylori陽性の消化性潰瘍は初発・再発を問わず胃酸分泌抑制剤に抗菌薬を併用して除菌すべきである」というNIHの統一見解が出された。また最近では、本菌は胃癌発生に繋がる病態の原因として、WHO発癌物質の分類の Group 1(確実な発癌

物質)と設定され、両者の関係が広く認知されつつある。さらには胃癌で胃切除を施行された患者の胃癌の再発を抑制したとの報告もある。

H. Pylori に対する抗菌活性は、抗菌薬の中でも、特にアモキシシリンおよびクラリスロマイシンが良好な活性を示す。またオメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害薬にも弱いながらも抗菌活性が見られるが、シメチジン、ファモチジンなどのH<sub>2</sub>受容体拮抗薬には認められない。しかし、このような抗菌活性を示す薬剤も単独投与ではその臨床効果は弱い。

このような背景から、現在精力的に除菌療法の検討がなされているが、完全な除菌療法の確立に至るにはなお多くの問題も残されている。たとえばビスマスに抗菌剤を2剤併用した古典的な triple therapy は除菌効果も高いことから、欧米を中心に検討されてきたが、下痢、中枢性毒性などの副作用が高率に発現すること、ビスマスは日本では抗潰瘍剤として認可されていない等の問題を含んでいる。この除菌法より副作用の少ない治療法が検討され、胃酸分泌抑制剤に抗菌剤を1剤（アモキシシリンまたはクラリスロマイシン等）併用した dual therapy、2剤（アモキシシリン、クラリスロマイシン、またはニトロイミダゾール系抗菌剤のいずれか2剤）併用した new triple therapy 等が試みられている。dual therapy では、副作用の発現率は低いが、除菌率も古典的 triple therapy に及ばないこと、アモキシシリンはペニシリンアレルギーの患者には使用できないこと、クラリスロマイシンでは除菌に失敗すると耐性菌の出現率が高率となること、new triple therapyは高い除菌効果を示すものの、副作用の発現率が高率となることが問題点として挙げられる。これらいずれの除菌法も、H. Pylori 以外の細菌にも抗菌力を有する抗菌剤を大量に使用するために、腸内細菌に影響を及ぼし下痢の発現率が高くなる。さらに、一部の患者では口腔内常在菌への影響による口腔内カンジダ症等が発症することが知られている等、安全で確実な除菌法の確立にはいまだ至っていない。

しかし、H. Pylori を除菌することの有用性を述べた報告は多く、除菌により難治性潰瘍が治癒し、潰瘍の再発を抑えたという見解で一致している。

以上のような点を考慮すると、H. Pylori に選択的な抗菌力を有し、かつ副作用の少ない抗潰瘍剤の開発が望まれている。また潰瘍の治癒という観点から、H. Pylori 抗菌作用を有すると同時に胃酸抑制作用をも有する薬剤がさらに望ましいことはいうまでもない。

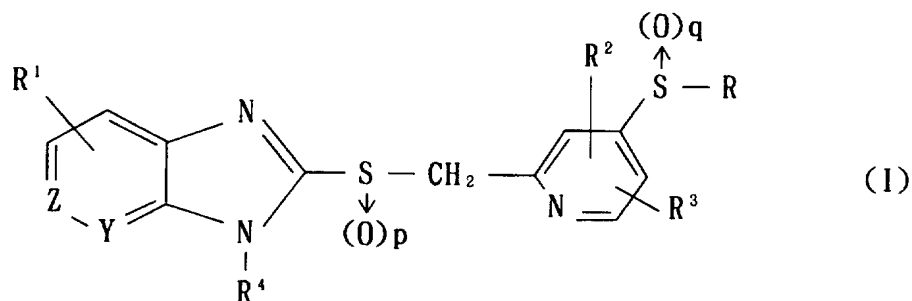
H. Pylori に対して抗菌活性を有する化合物としては特開平 2-209809 号公報、特開平 3-38523 号公報、特開平 3-48680 号公報、特開平 3-52887 号公報、特開平 3-52812 号公報、特開平 6-100449 号公報、国際公開 WO 92/12976 号公報、国際公開 WO 93/24480 号公報、国際公開 WO 95/11897 号公報、国際公開 WO 95/34554 号公報などの公報により知られているが、これらの化合物に比べてより優れた活性を有する化合物が望まれている。

上記の課題を解決するために、本発明者らは種々研究を重ねてきたところ、H. Pylori に対して選択的に優れた抗菌作用を有するのみならず、胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用、胃腸細胞保護作用、潰瘍の再燃再発防止作用も併せ持つ化合物を見出し、更に、本発明化合物は H. Pylori に対し、in vitro における抗菌作用をそのまま反映して、in vivo での H. Pylori の除菌効果に優れることを見出し、本発明を完成するに至った。

更に本発明は、2 剤および新 3 剤併用療法にみられるように、本発明の一般式 (I) で表される化合物と抗潰瘍薬、望ましくはプロトンポンプ阻害剤とを併用することより、または、一般式 (I) で表される化合物と抗潰瘍薬と抗生物質もしくは抗原虫薬とを併用することにより、それぞれの薬物単独で得られるより明らかに優れた除菌効果、抗潰瘍効果、および潰瘍再燃、再発防止効果が得られること見だし、本発明を完成した。

#### 発明の開示

すなわち、本発明は一般式 (I)



〔式中、Rは、 $-(CH_2-CH_2-O)_k-D_1$

(式中、 $D_1$  はハロアルキルを示し、 $k$  は1から10の整数を示す。)、  
または $-(A-O)_m-(B-O)_n-D_2$

(式中、 $D_2$  はハロアルキルを示し、 $m$  は1から10の整数を示し、 $n$  は0から10の整数を示し、 $A$ 、 $B$ は同一または異なってそれぞれ置換基を有してもよい炭素数2～10のアルキレンを示す。但し、 $n$ が0を示す場合、 $A$ は炭素数3～10のアルキレンを示し、 $n$ が1から10の整数を示す場合、 $A$ と $B$ の少なくとも一方は炭素数3～10のアルキレンを示す。)を示す。

$R^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシルまたはハロアルキルを示す。

$R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシを示す。

$R^4$  は水素または $-COOR^5$

(式中、 $R^5$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、アシルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、置換基を有してもよいフェニル、置換基を有してもよいアラルキルを示す。)

により表される基を示す。

$Z$ 、 $Y$ は同一または異なってそれぞれCHまたはNを示す。

$p$ 、 $q$ は同一または異なってそれぞれ0、1または2を示す。]

により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩である。

一般式 (I) におけるそれぞれの基の具体例は次の通りである。

R<sup>1</sup> において、ハロゲンとしては塩素、フッ素、臭素、ヨウ素を示す。アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、オクタデシル、エイコシルなどの炭素数1～20のアルキルを示し、好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、特に好ましくは炭素数1～3のアルキルである。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ、エイコシルオキシなどの炭素数1～20のアルコキシを示し、好ましくは炭素数1～5のアルコキシであり、特に好ましくは炭素数1～3のアルコキシである。アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル、エイコシルオキシカルボニルなどの炭素数2～20のアルコキシカルボニルを示す。ハロアルキルとはトリフルオロメチル、2-フルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 3, 3-トリフルオロプロピル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ヘキサフルオロイソプロピル、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル、2-クロロエチル、3-クロロプロピル、2-ブロモエチル、3-ブロモプロピルなどの炭素数1～10のハロアルキルを示し、好ましくは炭素数1～5のハロアルキルであり、特に炭素数1～3のハロアルキルである。R<sup>1</sup> としては水素が好ましい。



$R^2$ 、 $R^3$  において、ハロゲン、アルキル、アルコキシとしては  $R^1$  と同様のものが例示される。 $R^2$  としては炭素数 1～4 のアルキルが好ましく、特にメチルが好ましい。 $R^3$  としては水素が好ましい。

$R^4$  の  $-COOR^5$  の  $R^5$  におけるアルキル、ハロアルキルとしては  $R^1$  と同様のものが例示される。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどの炭素数 1～5 のヒドロキシアルキルを示す。アシルオキシアルキルとはアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、2-アセチルオキシエチル、3-アセチルオキシプロピル、4-アセチルオキシブチル、ベンゾイルオキシメチル、2-ベンゾイルオキシエチル、フェニル基にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノから選ばれる 1～3 個の置換基を有するベンゾイルオキシメチル、2-ベンゾイルオキシエチルなどを示す。アシルアルキルとはアセチルメチル、プロピオニルメチル、2-アセチルエチル、3-アセチルプロピル、4-アセチルブチル、ベンゾイルメチル、2-ベンゾイルエチル、フェニル基にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノから選ばれる 1～3 個の置換基を有するベンゾイルメチル、2-ベンゾイルエチルなどを示す。カルボキシアルキルとはカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチルなどの炭素数 2～5 のカルボキシアルキルを示す。アルコキシカルボニルアルキルとはメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルエチル、イソプロポキシカルボニルエチル、ブトキシカルボニルメチル、イソブトキシカルボニルエチル、第 3 級ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボニルメチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル、オクチルオキシカルボニルメチル、デシルオキシカルボニルメチルなど、特に炭素数 2～10 のアルコキシカルボニルが炭素数 1～4 のアルキルに結合したものを示す。アルコキシアルキルとはメトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、4-メトキシブチル、2-エトキシエチル、

3-エトキシブチルなど、特に炭素数1~10のアルコキシが炭素数1~10のアルキルに結合したものを示す。カルバモイルアルキルとはカルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、4-カルバモイルブチルなど、特にカルバモイルが炭素数1~10のアルキルに結合したものを示す。モノ・ジアルキルカルバモイルアルキルとはN-メチルカルバモイルメチル、N, N-ジメチルカルバモイルメチル、2-(N-メチルカルバモイル)エチル、2-(N, N-ジメチルカルバモイル)エチル、3-(N-メチルカルバモイル)プロピル、3-(N, N-ジメチルカルバモイル)プロピル、N-エチルカルバモイルメチル、N, N-ジエチルカルバモイルメチルなど、特に炭素数1~10のモノ・ジアルキルカルバモイルが炭素数1~10のアルキルに結合したものを示す。置換基を有してもよいフェニルおよび置換基を有してもよいアラルキルの置換基としては、それぞれハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノから選ばれる1~3個の基があげられる。置換基を有してもよいアラルキルのアラルキルとはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、6-フェニルヘキシル、8-フェニルオクチルなどのフェニルが置換した炭素数1~8のアルキルを示す。

R<sup>5</sup>としては、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、カルバモイルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキルが好ましく、特にアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、カルバモイルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキルが好ましい。

D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>におけるハロアルキルとしては、R<sup>1</sup>と同様のものが例示される。

Z、Yは共にCHである場合が好ましい。

A、Bにおける炭素数2~10のアルキレンとはエチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレンなどを意味し、適宜分枝鎖を有し

ていてもよい。置換基を有してもよい炭素数2～10のアルキレンの置換基としてはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルなどの置換基があげられる。また、炭素数3～10のアルキレンとはプロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレンなどを意味し、適宜分枝鎖を有していてもよい。A、Bとしては、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどの炭素数2～4のアルキレンが好ましい。

pは0または1が好ましい。

qは0が好ましい。

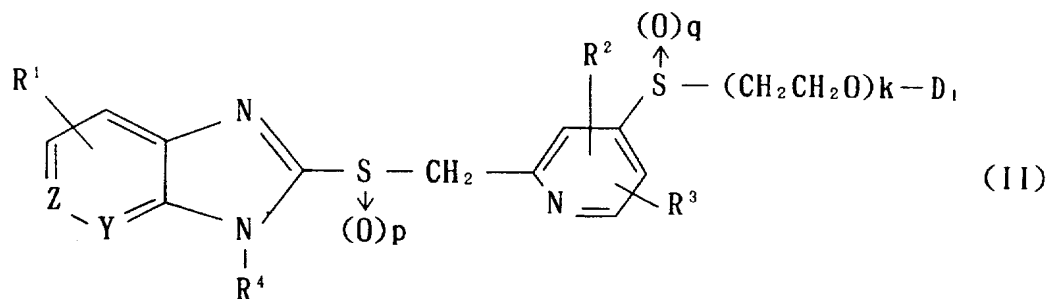
kは2～4が好ましい。

mは1～3が好ましい。

nは0～3が好ましい。

一般式(I)の化合物としては、下記の①、②の2つの態様の化合物が好ましい。

①一般式(II)



〔式中、 $R^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシルまたはハロアルキルを示す。

$R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシを示す。

$R^4$  は水素または $-COOR^5$

〔式中、 $R^5$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアル

キル、アシルオキシアルキル、アシルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、置換基を有してもよいフェニル、置換基を有してもよいアラルキルを示す。)

により表される基を示す。

$D_1$  はハロアルキルを示す。

$Z$ 、 $Y$  は同一または異なってそれぞれ  $CH$  または  $N$  を示す。

$p$ 、 $q$  は同一または異なってそれぞれ 0、1 または 2 を示す。

$k$  は 1 から 10 の整数を示す。]

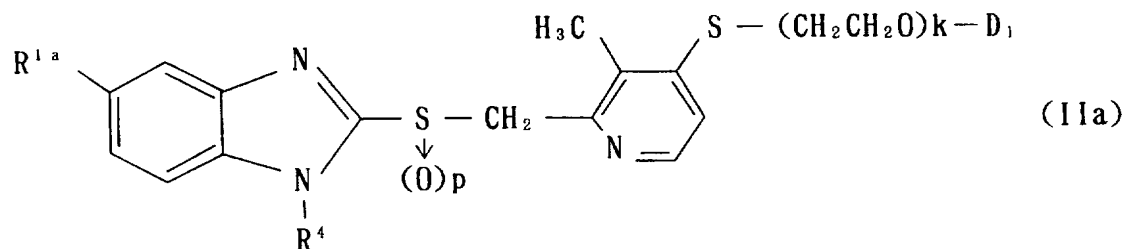
により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩が好ましい。

また、一般式 (I I) の化合物の中でも、

$R^1$  が水素、ハロゲン、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 1～5 のアルコキシ、ヒドロキシまたは炭素数 1～5 のハロアルキルであり、

$R^2$ 、 $R^3$  が同一または異なって、それぞれ水素または炭素数 1～5 のアルキルであり、その他は上記と同様であるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩がより好ましい。

さらに、一般式 (I I) の化合物の中でも、一般式 (I I a)



[式中、 $R^{1a}$  は水素、ハロゲン、炭素数 1～3 のアルキル、炭素数 1～3 のアルコキシ、ヒドロキシまたは炭素数 1～3 のハロアルキルを示す。

$R^4$  は水素または  $-COOR^5$

(式中、 $R^5$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアル

キル、アシルオキシアルキル、アシルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、置換基を有してもよいフェニル、置換基を有してもよいアラルキルを示す。)

により表される基を示す。

$D_1$  はハロアルキルを示す。

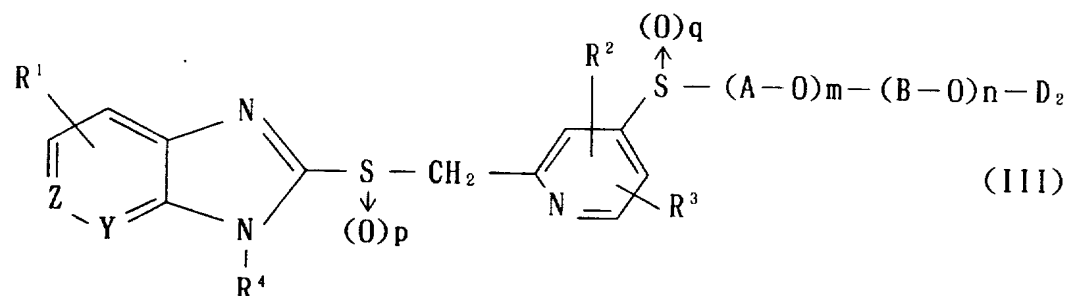
$p$  は 0、1 または 2 を示す。

$k$  は 1 から 10 の整数を示す。]

により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩が特に好ましい。

ここで、一般式 (I I a) の  $R^{1a}$  において、ハロゲンとしては、 $R^1$  と同様のものが例示される。炭素数 1～3 のアルキル、炭素数 1～3 のアルコキシおよび炭素数 1～3 のハロアルキルとしては、それぞれ、 $R^1$  で例示されたもののうち、炭素数 1～3 のものが例示される。

## ②一般式 (I I I)



〔式中、 $R^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシルまたはハロアルキルを示す。

$R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシを示す。

$R^4$  は水素または  $-COOR^5$

(式中、 $R^5$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、アシルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモ

イルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、置換基を有してもよいフェニル、置換基を有してもよいアラルキルを示す。)

により表される基を示す。

D<sub>2</sub> はハロアルキルを示す。

Z、Yは同一または異なってそれぞれCHまたはNを示す。

p、qは同一または異なってそれぞれ0、1または2を示す。]

mは1から10の整数を示す。

nは0から10の整数を示す。

A、Bは同一または異なってそれぞれ置換基を有してもよい炭素数2～10のアルキレンを示す。

但し、nが0を示す場合、Aは炭素数3～10のアルキレンを示し、nが1から10の整数を示す場合、AとBの少なくとも一方は炭素数3～10のアルキレンを示す。]

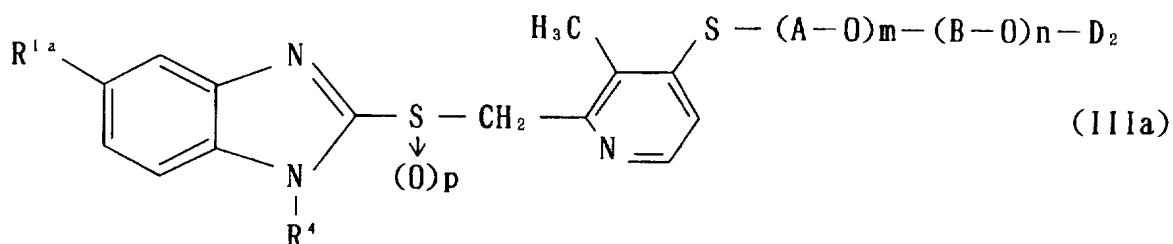
により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩が好ましい。

また、一般式(I I I)の化合物の中でも、

R<sup>1</sup> が水素、ハロゲン、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、ヒドロキシまたは炭素数1～5のハロアルキルであり、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> が同一または異なって、それぞれ水素または炭素数1～5のアルキルであり、その他は上記と同様であるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩がより好ましい。

さらに、一般式(I I I)の化合物の中でも、一般式(I I I a)



〔式中、 $R^{1a}$ は水素、ハロゲン、炭素数1～3のアルキル、炭素数1～3のアルコキシ、ヒドロキシまたは炭素数1～3のハロアルキルを示す。

$R^4$ は水素または $-COOR^5$

(式中、 $R^5$ はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、アシルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキル、アルコシカルボニルアルキル、置換基を有してもよいフェニル、置換基を有してもよいアラルキルを示す。)

により表される基を示す。

$D_2$ はハロアルキルを示す。

$p$ は0、1または2を示す。

$m$ は1から10の整数を示す。

$n$ は0から10の整数を示す。

但し、 $n$ が0を示す場合、 $A$ は炭素数3～10のアルキレンを示し、 $n$ が1から10の整数を示す場合、 $A$ と $B$ の少なくとも一方は炭素数3～10のアルキレンを示す。〕により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩が特に好ましい。

ここで、一般式(IIIa)の $R^{1a}$ のハロゲン、炭素数1～3のアルキル、炭素数1～3のアルコキシおよび炭素数1～3のハロアルキルとしては、それぞれ、一般式(Ia)の $R^{1a}$ で例示されたものが挙げられる。

一般式(I)の中で、下記の化合物が最も好ましい。

2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

2 - ( (3 - メチル - 4 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ブチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

2 - ( (4 - (2 - (2 - クロロエトキシ) エチルスルファニル) - 3 - メチル - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

1 - エトキシカルボニル - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

1 - メトキシカルボニル - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

1 - 第3級ブトキシカルボニル - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

1 - (2 - メトキシエトキシカルボニル) - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシカルボニル) - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、



1 - (N, N-ジメチルカルバモイルメトキシカルボニル) - 2 - ((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル) - 1H-ベンゾイミダゾール、

2 - ((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル) - 1H-ベンゾイミダゾール、

2 - ((3-メチル-4-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル) - 1H-ベンゾイミダゾール、および

2 - ((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルフィニル) - 1H-ベンゾイミダゾール。

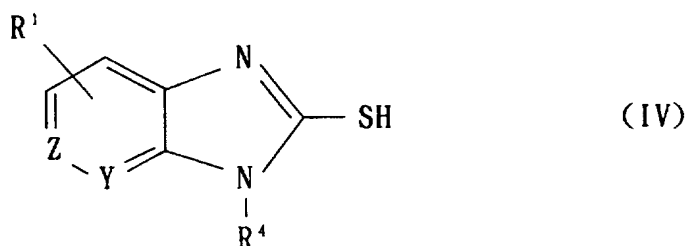
また一般式 (I) の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。また、シス体、トランス体の幾何異性体もしくはその混合物も含まれる。

一般式 (I) の化合物の医薬上許容し得る塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩があげられる。また、本発明の化合物は水和物（半水和物、1水和物、セスキ水和物など）や溶媒和物としても存在し、これらも本発明に包含される。

一般式 (I) の化合物は、次のようにして製造することができる。

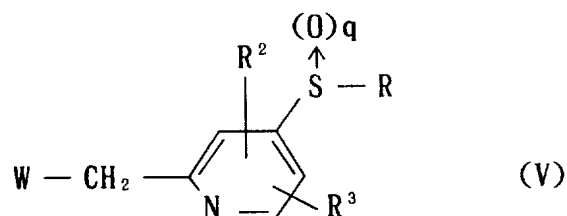
#### 方法 1

一般式 (IV)



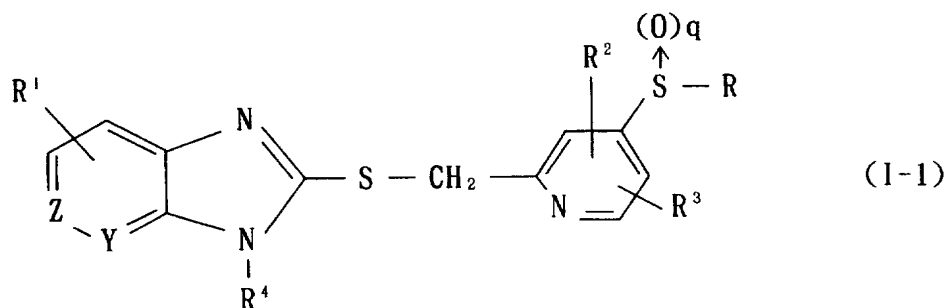
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と一般式 (V)



〔式中、Wは反応活性な原子または基（ハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基など）を示し、他の各記号は前記と同義である。〕

により表される化合物、またはその酸付加塩を反応させることにより、pが0である一般式 (I) の化合物である、一般式 (I-1)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

一般式 (IV) の化合物と一般式 (V) の化合物との反応は通常、反応不活性

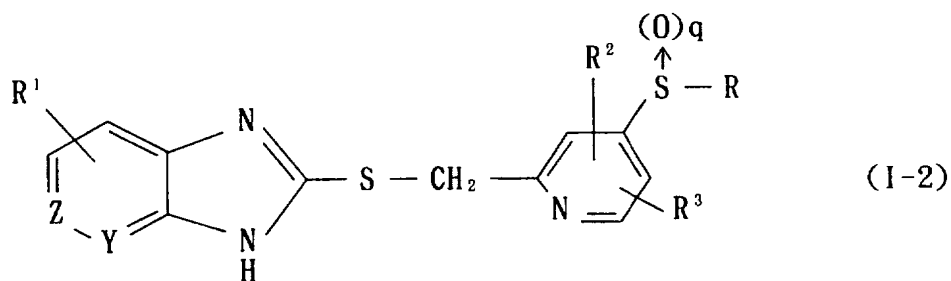
な溶媒（水またはメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなど、あるいはそれらの混合溶媒で、好ましくは水性エタノール）中、塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、金属ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど）の存在下、約 0℃から用いた溶媒の沸点までの温度、好ましくは 20℃～80℃で、約 10分から24時間、好ましくは 30分から7時間で進行する。また、一般式（V）の化合物の酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩などがあげられる。

次に、p が 1 または 2 である一般式（I）の化合物は p が 0 である一般式（I-1）の化合物を酸化反応に付すことにより製造される。

酸化反応に用いられる酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、超酸化カリウム、亜臭素酸ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウム、過酸化水素などがあげられる。反応は通常、反応に不活性な溶媒（水またはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドあるいはそれらの混合溶媒）中、有機酸（ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、安息香酸、メタクロロ安息香酸、p-ニトロ安息香酸、フタル酸など）の存在下、-70℃から用いた溶媒の沸点までの温度、好ましくは-50℃から室温、より好ましくは-20℃～0℃で、約 5分から24時間、好ましくは約 5分から20時間で行うか、あるいは水またはエタノール、メタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒中、塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ）の存在下、-70℃から用いた溶媒の沸点までの温度、通常-50℃から室温、好ましくは-20℃～10℃で、約 5分から24時間、好ましくは 1時間から10時間で行う。

## 方法 2

一般式（I-2）



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と一般式 (V I)



(式中、H a l はハロゲンを示し、 $R^5$  は前記と同義である。)

により表される化合物または一般式 (V I I)



(式中、 $R^5$  は前記と同義である。)

により表される化合物を脱酸剤の存在下に反応させるか、あるいは一般式 (I - 2) により表される化合物と一般式 (V I I I)



(式中、 $R^5$  は前記と同義である。)

により表される化合物をホスゲンの存在下に反応させることにより  $R^4$  が  $-\text{COOR}^5$  (式中、 $R^5$  は前記と同義である。) である一般式 (I) の化合物 ( $p = 0$ ) が製造される。

なお、脱酸剤としては水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラート、炭酸カリウム、金属ナトリウムなどがあげられる。

当該反応は、通常、反応不活性な溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、エタノール、メタノール、クロロホルム、ジクロメタン、水など) 中、 $-20^\circ\text{C}$  から  $140^\circ\text{C}$  で、好ましくは  $0^\circ\text{C}$  から  $80^\circ\text{C}$  で、約 10 分から 24 時間、好ましくは 30 分から 6 時間で行う。

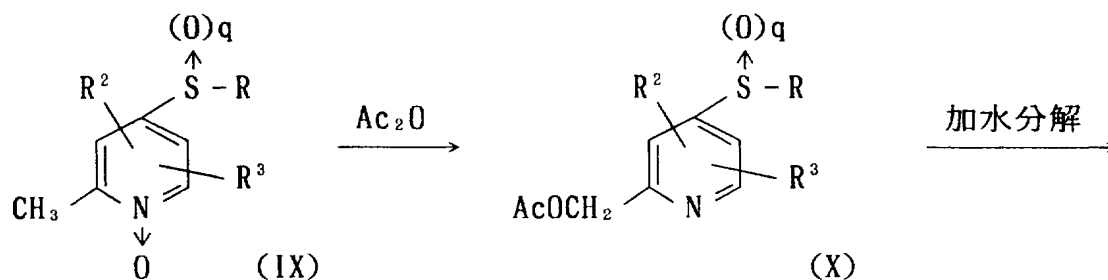
### 方法 3

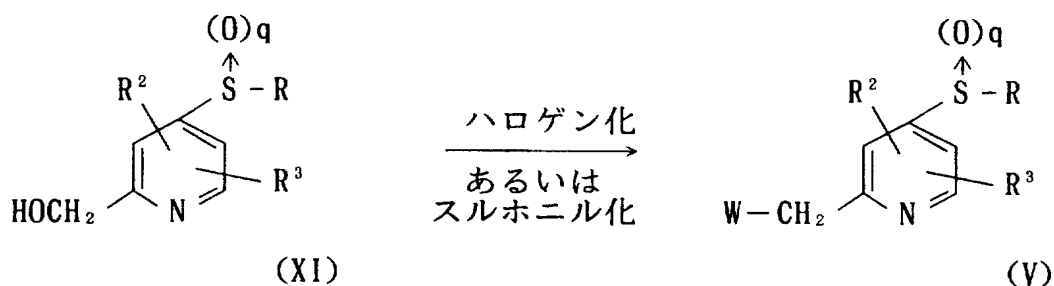
置換基  $R^1$ 、 $R^4$  にエステル基を有する一般式 (I-1) の化合物を酸または塩基で加水分解することにより、対応するカルボン酸基を有する一般式 (I-1) の化合物が製造される。

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによって得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

本発明の一般式 (I) の化合物は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などと常法により処理することにより前記した酸付加塩とすることができる。また、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどと反応させることにより対応する金属塩が得られる。さらに、得られた本発明化合物の結晶が無水物である場合、本発明化合物を水、含水溶媒またはその他の溶媒と処理することにより、水和物、溶媒和物とすることができる。

なお、一般式 (V) の化合物は、たとえば次に示す反応経路に従って製造することができる。

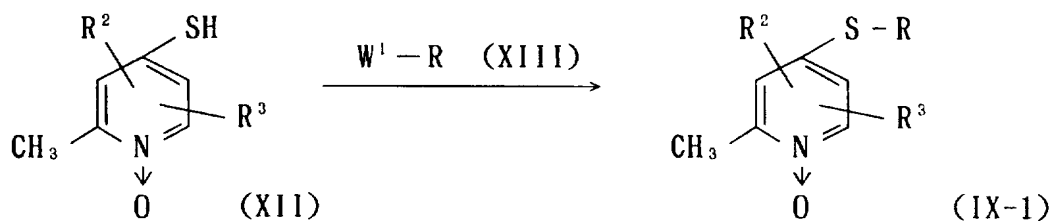




(上記反応経路において、A c はアセチルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

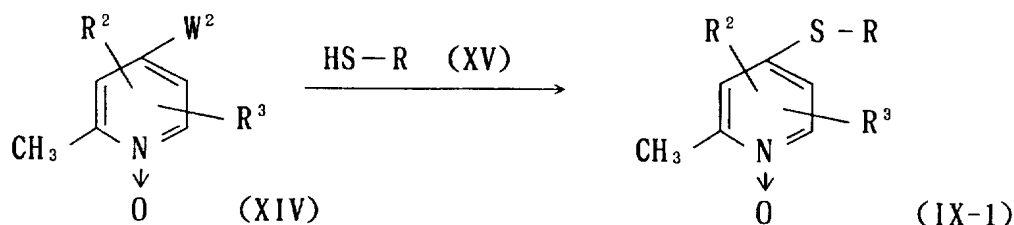
すなわち、一般式 (IX) の化合物を無水酢酸と加熱し、得られた一般式 (X) の化合物を水酸化ナトリウムなどを用いて加水分解して、一般式 (XI) の化合物を得、次いでこれを、チオニルクロライドなどのハロゲン化剤で処理するか、あるいはメタンスルホニルクロライドなどのスルホニル化剤で処理することによって、一般式 (V) の化合物が得られる。

さらに、一般式 (IX) において q が 0 の化合物は、たとえば次に示す反応経路に従って製造することができる。



(上記反応において、W¹ は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示し、他の各記号は前記と同義である。)

あるいは、



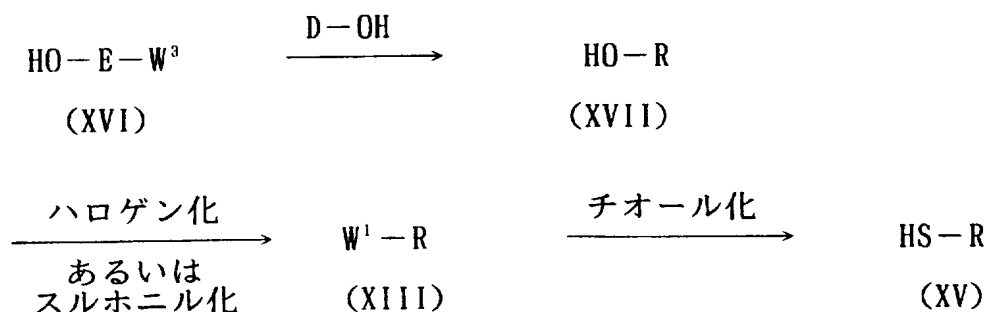
(上記反応において、 $W^2$  は塩素、臭素、ヨウ素またはニトロを示し、他の各記号は前記と同義である。)

上記のいずれの反応も、通常反応に不活性な溶媒（水またはメタノール、エタノールなどのアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミドなどあるいはそれらの混合溶媒）中、塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、金属ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど）の存在下に約  $0^\circ\text{C}$  から用いた溶媒の沸点までの温度、好ましくは  $20^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$  で、約 10 分から 24 時間、好ましくは 30 分から 7 時間で進行する。

なお、 $q$  が 1 または 2 である一般式 (IX) の化合物は  $q$  が 0 である一般式 (IX) の化合物を酸化反応に付すことにより製造できる。酸化反応に用いられる酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、超酸化カリウム、亜臭素酸ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウム、過酸化水素などがあげられる。反応は、通常、反応に不活性な溶媒（水またはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドあるいはそれらの混合溶媒）中、有機酸（ギ酸、酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、安息香酸、メタクロロ安息香酸、 $p$ -ニトロ安息香酸、フタル酸など）の存在下、 $-70^\circ\text{C}$  から用いた溶媒の沸点までの温度、好ましくは  $-50^\circ\text{C}$  から室温、より好ましくは  $-20^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$  で、約 5 分から 24 時間、好ましくは約 5 分から 20 時間で行う。

なお、 $W^1 - R$  (XIII) および  $HS - R$  (XV) の化合物は、たとえば次

に示す反応経路に従って製造することができる。



〔上記反応において、 $\text{W}^3$  は反応活性な原子または基（ハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基など）を示し、Eは $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_k-$ または $-(\text{A}-\text{O})_m-(\text{B}-\text{O})_n-$ を示し、Dは $\text{D}_1$  または  $\text{D}_2$  を示し、他の各記号は前記と同義である。〕

すなわち、一般式 (XVI) の化合物を水素化ナトリウム、金属ナトリウムなどの脱酸剤の存在下、Dにおけるハロアルキルに対応するアルコールと反応させ、得られた一般式 (XVII) の化合物をチオニルクロライドなどのハロゲン化剤で処理するか、あるいはメタンスルホニルクロライドなどのスルホニル化剤で処理することによって、一般式 (XIII) の化合物が得られ、さらに一般式 (XIII) の化合物をチオウレアと反応させたのちに、水酸化ナトリウムなどを用いて加水分解する方法によりチオール化することによって、一般式 (XV) の化合物が得られる。

または、一般式 (XVI) の化合物の代わりに脱離可能なアルコール保護基を有する化合物を用い、アルコールと反応させたのちに保護基を脱離することによっても、一般式 (XVII) の化合物を製造することができる。

なお、脱離可能なアルコール保護基とは一般的な保護基であり、たとえばアセチル、テトラヒドロピラニルなどがあげられ、脱離方法としては酸あるいはアルカリ加水分解などがあげられる。

本発明の化合物 (I) およびその医薬上許容し得る塩は、H. Pylori に代表さ



れるヘリコバクター属の菌に対して選択的に抗菌活性を示し、さらにH. Pylori 感染動物モデルにおいても良好な除菌作用を示すことから、ヘリコバクター菌に起因する胃炎、胃潰瘍などの各種疾患の予防および治療に有効である。すなわち、一般式（I）の本発明化合物およびその医薬上許容し得る塩は、ヒトを含む哺乳動物に対して、ヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防および治療、潰瘍の再燃再発防止、嘔吐の抑制、ノン・アルサージスペプシア（Non-ulcer dyspepsia）の予防および治療、腫瘍（胃癌など）の予防および治療に使用される。また、本発明化合物（I）およびその医薬上許容し得る塩は胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用、胃腸細胞保護作用、抗下痢作用などを有し、消化器系疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、下痢、大腸炎など）の予防および治療薬として有用である。さらに、低毒性で、かつ酸などに対し安定であり、血中ガストリン値の上昇が小さいなどの特性を有する。

更に、本発明は、2剤および新3剤併用療法にみられるように、本発明の一般式（I）で表される化合物と抗潰瘍薬、望ましくはプロトンポンプ阻害剤とを併用することより、または、本発明の一般式（I）で表される化合物と抗潰瘍薬と抗生物質もしくは抗原虫薬とを併用することにより、それぞれの薬物単独で得られるより明らかに優れた除菌効果、抗潰瘍効果、および潰瘍の再燃・再発防止効果が得られる。

上記化合物（I）と共に本発明に用いられる抗潰瘍薬としては、プロトンポンプ阻害剤、ヒスタミンH<sub>2</sub>拮抗剤、防御因子増強剤などが挙げられる。プロトンポンプ阻害剤の具体例としては、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、パラプラゾールなどが挙げられる。ヒスタミンH<sub>2</sub>拮抗剤の具体例としては、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ロキサチジンなどが挙げられる。防御因子増強剤の具体例としては、塩酸セトラキセート、スクラルファート、エカバピド、プロスタグランジン誘導体（ミゾプロストール、オルノプロスチールなど）などが挙げられる。

本発明の医薬には、上記化合物（I）および抗潰瘍薬と共に、抗生物質もしくは

は抗原虫薬が用いられる。抗生物質の具体例としては、特に抗菌性の抗生物質、例えばアモキシシリン、クラリスロマイシン、アンピシリンまたはそのプロドラッグなどが挙げられる。抗原虫薬の具体例としては、メトロニダゾール、チニダゾールなどが挙げられる。これら薬剤は好ましくは市販の製剤を使用することができる。

化合物（I）の投与量は胃炎・消化性潰瘍の種類や症状によって適宜に選択されるが、抗H. Pylori 作用を有する化合物（I）は0.1～50 mg/kg/日、好ましくは0.3～10 mg/kg/日を投与することができる。一方、併用される抗潰瘍薬は、プロトンポンプ阻害剤の場合は0.01～10 mg/kg/日、好ましくは0.1～1.0 mg/kg/日投与される。ヒスタミンH<sub>2</sub>拮抗剤の場合は0.1～100 mg/kg/日、好ましくは1～10 mg/kg/日投与される。防御因子増強剤の場合は1.0～100 mg/kg/日、好ましくは10～50 mg/kg/日投与される。また、併用される抗生物質は0.1～100 mg/kg/日、好ましくは5～30 mg/kg/日、抗原虫薬は0.1～100 mg/kg/日、好ましくは1～10 mg/kg/日投与される。

化合物（I）は、医薬上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して医薬組成物とされ、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、眼軟膏剤等の製剤として経口または非経口に適した形態で処方される。

固体製剤とする場合は、担体として、例えばショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タ

ルクなどが用いられる。さらに、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

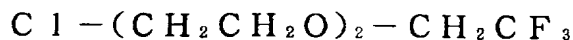
半固体製剤とする場合は、担体として、動植物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油など）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィンなど）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウなど）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸など）等が用いられる。これらの市販品の例としては、ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）などが挙げられる。

液体製剤とする場合は、担体として、例えば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコールなどが挙げられる。特に注射剤とする場合は、無菌の水溶液、例えば生理食塩水、等張液、油性液、例えばゴマ油、大豆油が用いられる。また必要により適当な懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、例えば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。

また、上記の医薬組成物は、更に、抗潰瘍薬を含有、または抗潰瘍薬および抗生物質もしくは抗原虫薬を含有してもよい。

以下、原料調製例、実施例、製剤処方例および実験例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

#### 原料調製例 1



- (1) 2, 2, 2-トリフルオロエタノール 35 ml に室温で攪拌下、金属ナトリウム 2.2 g を徐々に加え、70℃まで加熱して完全に溶解したのち、2-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)テトラヒドロピラン 20 g を加え 2 日間還

流した。反応終了後過剰の 2, 2, 2-トリフルオロエタノールを留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=5：1で留出して、無色油状の 2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ)テトラヒドロピラン 10.5 gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta (\text{ppm})=1.50-1.90(\text{m}, 6\text{H}), 3.46-3.90(\text{m}, 10\text{H}), 3.93(\text{q}, 2\text{H}), 4.63(\text{dd}, 1\text{H})$

(2) (1)で得られた 2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ)テトラヒドロピラン 10.5 gをメタノール：ジクロロメタン=1：1の混合溶媒 200 mlに溶解し、室温で攪拌下、濃塩酸 2.3 mlを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム 11 gを加えて中和し溶媒を留去したのち、ジエチルエーテルを加え不溶物を濾去、溶媒を留去して微黄色油状の 2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エタノール 7.3 gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta (\text{ppm})=2.31(\text{s}, 1\text{H}), 3.60-3.82(\text{m}, 8\text{H}), 3.91(\text{q}, 2\text{H})$

(3) (2)で得られた 2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エタノール 7.3 gをピリジン 3.4 mlに溶解し、氷冷下、塩化チオニル 3.1 mlを滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、ジエチルエーテルで抽出し、水洗した。ジエチルエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して黄色油状物の 2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライド 6.9 gを得た。

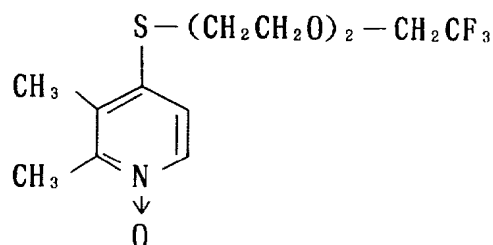
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta (\text{ppm})=3.60-3.85(\text{m}, 8\text{H}), 3.92(\text{q}, 2\text{H})$

上記原料調製例 1 と同様な方法で以下の化合物を得ることができる。

- ・ 2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチルクロライド
- ・ 4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブチルクロライド

- ・ 2- (2-クロロエトキシ) エチルクロライド
- ・ 2- (2- (2-トリフルオロメトキシエトキシ) エトキシ) エチルクロライド
- ・ 2- (2-トリフルオロメトキシエトキシ) エチルクロライド
- ・ 2- (2- (2, 2-ジフルオロエトキシ) エトキシ) エチルクロライド
- ・ 2- (2- (2-フルオロエトキシ) エトキシ) エチルクロライド
- ・ 2- (2- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) エトキシ) エチルクロライド
- ・ 2- (2- (2-クロロエトキシ) エトキシ) エチルクロライド
- ・ 2- (2- (2-ブromoエトキシ) エトキシ) エチルクロライド
- ・ 3- (3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) プロポキシ) プロピルクロライド
- ・ 4- (4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ブトキシ) ブチルクロライド
- ・ 3- (2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) エトキシ) プロピルクロライド
- ・ 2- (3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) プロポキシ) エチルクロライド
- ・ 4- (2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) エトキシ) ブチルクロライド
- ・ 2- (4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ブトキシ) エチルクロライド

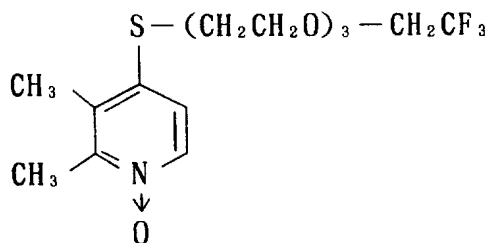
## 原料調製例 A



2, 3-ジメチル-4-メルカプトピリジン-N-オキシド5. 2 gをエタノール80 mlに溶解し、原料調製例1で得られた2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライド6. 9 gおよび水5 mlに溶解した水酸化ナトリウム2. 0 gを加え、8. 5時間攪拌還流した。冷却後、エタノールを留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することによって黄褐色油状の2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシド6. 4 gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta (\text{ppm})=2.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.55(\text{s}, 3\text{H}), 3.15(\text{t}, 2\text{H}), 3.60\text{--}3.82(\text{m}, 6\text{H}), 3.90(\text{q}, 2\text{H}), 7.03(\text{d}, 1\text{H}), 8.10(\text{d}, 1\text{H})$

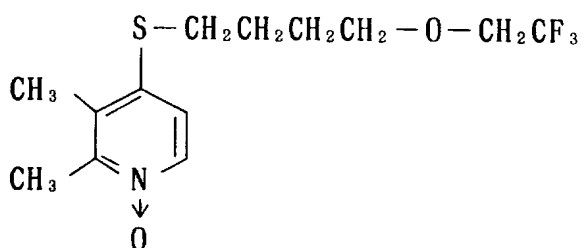
#### 原料調製例 B



原料調製例Aにおいて、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチルクロライドを用いて、原料調製例Aと同様の方法で、2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta (\text{ppm})=2.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.55(\text{s}, 3\text{H}), 3.15(\text{t}, 2\text{H}), 3.65\text{--}3.80(\text{m}, 10\text{H}), 3.91(\text{q}, 2\text{H}), 7.03(\text{d}, 1\text{H}), 8.10(\text{d}, 1\text{H})$

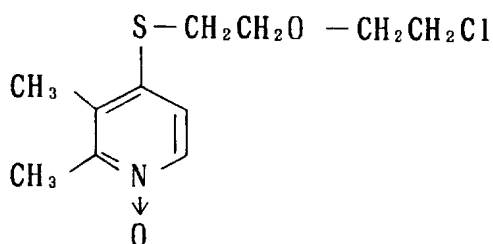
## 原料調製例 C



原料調製例 A において、2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ブチルクロライドを用いて、原料調製例 A と同様の方法で、2,3-ジメチル-4-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ブチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm)=1.48-1.90(m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.55(s, 3H), 2.90-3.04(m, 2H), 3.58(t, 2H), 3.80(q, 2H), 6.94(d, 1H), 8.10(d, 1H)

## 原料調製例 D



原料調製例 A において、2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、2-(2-クロロエトキシ)エチルクロライドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、4-(2-(2-クロロエトキシ)エチルスルファニル)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシドを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm)=2.53(s, 3H), 2.56(s, 3H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.60-3.75(m, 6H), 7.06(d, 1H), 8.10(d, 1H)

#### 原料調製例 E

原料調製例 A において、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、2-(2-(2-トリフルオロメトキシエトキシ)エトキシ)エチルクロライドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2-トリフルオロメトキシエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 F

原料調製例 A において、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、2-(2-(2-トリフルオロメトキシエトキシ)エチルクロライドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(2-(2-トリフルオロメトキシエトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 G

原料調製例 A において、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、2-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 H

原料調製例 A において、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 I

原料調製例 A において、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、2-(2-(3, 3, 3-トリフルオロ



プロポキシ) エトキシ) エチルクロライドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) エトキシ) エチルスルファニル) ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 J

原料調製例 A において、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルクロライドの代わりに、2-(2-(2-クロロエトキシ) エトキシ) エチルクロライドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2-クロロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 K

原料調製例 A において、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルクロライドの代わりに、2-(2-(2-ブromoエトキシ) エトキシ) エチルクロライドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2-ブromoエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 L

原料調製例 A において、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルクロライドの代わりに、3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) プロポキシ) プロピルクロライドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) プロポキシ) プロピルスルファニル) ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 M

原料調製例 A において、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルクロライドの代わりに、4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ブトキシ) ブチルクロライドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ブトキシ) ブチルスルファニル) ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例N

原料調製例Aにおいて、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、3-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)プロピルクロライドを用いて、原料調製例Aと同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(3-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)プロピルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例O

原料調製例Aにおいて、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロポキシ)エチルクロライドを用いて、原料調製例Aと同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロポキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例P

原料調製例Aにおいて、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、4-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)ブチルクロライドを用いて、原料調製例Aと同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(4-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)ブチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例Q

原料調製例Aにおいて、2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルクロライドの代わりに、2-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブトキシ)エチルクロライドを用いて、原料調製例Aと同様な方法で、2, 3-ジメチル-4-(2-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例R

原料調製例Aにおいて、2, 3-ジメチル-4-メルカプトピリジン-N-オキシドの代わりに、2, 5-ジメチル-4-メルカプトピリジン-N-オキシド

を用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2, 5-ジメチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 S

原料調製例 A において、2, 3-ジメチル-4-メルカプトピリジン-N-オキシドの代わりに、2, 6-ジメチル-4-メルカプトピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2, 6-ジメチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 T

原料調製例 A において、2, 3-ジメチル-4-メルカプトピリジン-N-オキシドの代わりに、4-メルカプト-2, 3, 5-トリメチルピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2, 3, 5-トリメチルピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 U

原料調製例 A において、2, 3-ジメチル-4-メルカプトピリジン-N-オキシドの代わりに、4-メルカプト-2-メチルピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、2-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

#### 原料調製例 V

原料調製例 A において、2, 3-ジメチル-4-メルカプトピリジン-N-オキシドの代わりに、4-メルカプト-3-メトキシ-2-メチルピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、3-メトキシ-2-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

### 原料調製例W

原料調製例 A において、2, 3-ジメチル-4-メルカプトピリジン-N-オキシドの代わりに、3-エチル-4-メルカプト-2-メチルピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、3-エチル-2-メチル-4-(2-(2-(2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

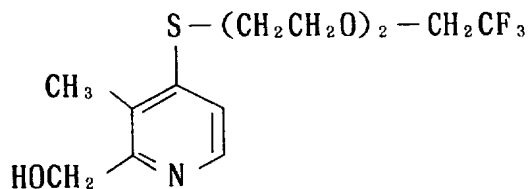
### 原料調製例 X

原料調製例 A において、2, 3-ジメチル-4-メルカプトピリジン-N-オキシドの代わりに、3-フルオロ-4-メルカプト-2-メチルピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、3-フルオロ-2-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

### 原料調製例 Y

原料調製例 A において、2, 3-ジメチル-4-メルカプトピリジン-N-オキシドの代わりに、3-クロロ-4-メルカプト-2-メチルピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A と同様な方法で、3-クロロ-2-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを得る。

### 原料調製例 A A

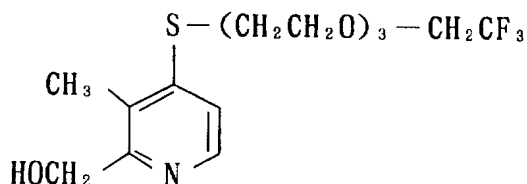


原料調製例 A で得られた 2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシド 6.4 g を無水酢酸 70 ml に溶解し、80℃で 2 時間攪拌した。冷却後、溶

媒を留去して得た残渣をエタノール 70 ml に溶解し、水 15 ml に溶解した水酸化ナトリウム 1.5 g を加え、50 °C で 3 時間攪拌した。反応終了後、エタノールを留去し、水を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することによって黄褐色油状の 3-メチル-4-(2-(2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノール 4.9 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm})=2.14(\text{s}, 3\text{H}), 3.21(\text{t}, 2\text{H}), 3.60-3.81(\text{m}, 6\text{H}), 3.89(\text{q}, 2\text{H}), 4.67(\text{s}, 2\text{H}), 7.07(\text{d}, 1\text{H}), 8.27(\text{d}, 1\text{H})$

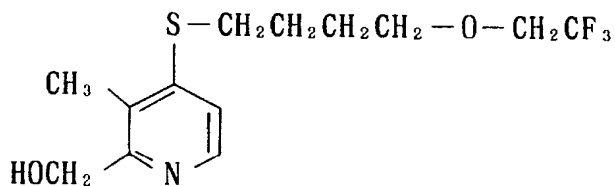
#### 原料調製例 B B



原料調製例 B で得られた 2,3-ジメチル-4-(2-(2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様の方法で、3-メチル-4-(2-(2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm})=2.14(\text{s}, 3\text{H}), 3.21(\text{t}, 2\text{H}), 3.63-3.80(\text{m}, 10\text{H}), 3.89(\text{q}, 2\text{H}), 4.67(\text{s}, 2\text{H}), 7.07(\text{d}, 1\text{H}), 8.27(\text{d}, 1\text{H})$

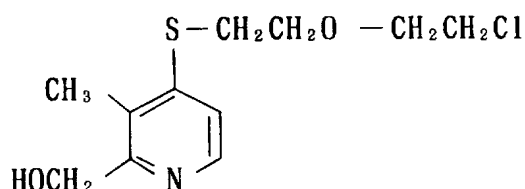
#### 原料調製例 C C



原料調製例 C で得られた 2, 3-ジメチル-4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様の方法で、3-メチル-4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta (\text{ppm}) = 1.46-2.00(\text{m}, 4\text{H}), 2.14(\text{s}, 3\text{H}), 3.02(\text{t}, 2\text{H}), 3.60-3.75(\text{m}, 2\text{H}), 3.82(\text{q}, 2\text{H}), 4.68(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{d}, 1\text{H}), 8.28(\text{d}, 1\text{H})$

#### 原料調製例 D D



原料調製例 D で得られた 4-(2-(2-(2-クロロエトキシ)エチルスルファニル)-2, 3-ジメチルピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、4-(2-(2-(2-クロロエトキシ)エチルスルファニル)-3-メチルピリジン-2-メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta (\text{ppm}) = 2.15(\text{s}, 3\text{H}), 3.10-3.20(\text{m}, 2\text{H}), 3.60-3.82(\text{m}, 6\text{H}), 4.60(\text{s}, 2\text{H}), 7.04(\text{d}, 1\text{H}), 8.28(\text{d}, 1\text{H})$

#### 原料調製例 E E

原料調製例 E で得られる 2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2-トリフルオロメトキシエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(2-(2-(2-トリフルオロメトキシエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 F F

原料調製例 F で得られる 2, 3-ジメチル-4-(2-(2-トリフルオロメトキシエトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料

調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(2-(2-トリフルオロメトキシエトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 G G

原料調製例 G で得られる 2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(2-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 H H

原料調製例 H で得られる 2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 I I

原料調製例 I で得られる 2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(2-(2-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 J J

原料調製例 J で得られる 2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(2-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 K K

原料調製例 K で得られる 2, 3-ジメチル-4-(2-(2-(2-ブロモエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原

料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(2-(2-(2-ブロモエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 L L

原料調製例 L で得られる 2, 3-ジメチル-4-(3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロポキシ)プロピルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロポキシ)プロピルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 M M

原料調製例 M で得られる 2, 3-ジメチル-4-(4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブトキシ)ブチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブトキシ)ブチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 N N

原料調製例 N で得られる 2, 3-ジメチル-4-(3-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)プロピルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(3-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)プロピルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 O O

原料調製例 O で得られる 2, 3-ジメチル-4-(2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロポキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロポキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 P P



原料調製例 P で得られる 2, 3-ジメチル-4-(4-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)ブチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(4-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)ブチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 Q Q

原料調製例 Q で得られる 2, 3-ジメチル-4-(2-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メチル-4-(2-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 R R

原料調製例 R で得られる 2, 5-ジメチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、5-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 S S

原料調製例 S で得られる 2, 6-ジメチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、6-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 T T

原料調製例 T で得られる 4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2, 3, 5-トリメチルピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3, 5-ジメチル-4-(

2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 U U

原料調製例 U で得られる 2-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 V V

原料調製例 V で得られる 3-メトキシ-2-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-メトキシ-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 W W

原料調製例 W で得られる 3-エチル-2-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-エチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

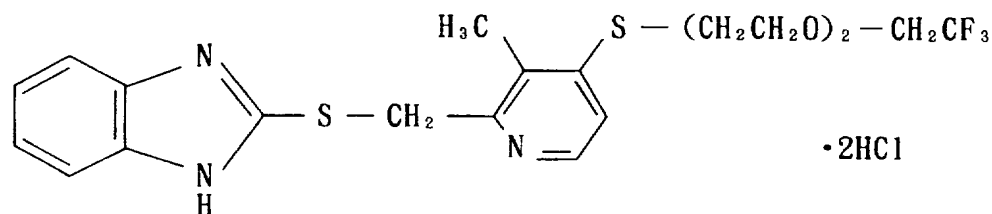
#### 原料調製例 X X

原料調製例 X で得られる 3-フルオロ-2-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-フルオロ-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

#### 原料調製例 Y Y

原料調製例 Y で得られる 3-クロロ-2-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-N-オキシドを用いて、原料調製例 A A と同様な方法で、3-クロロ-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノールを得る。

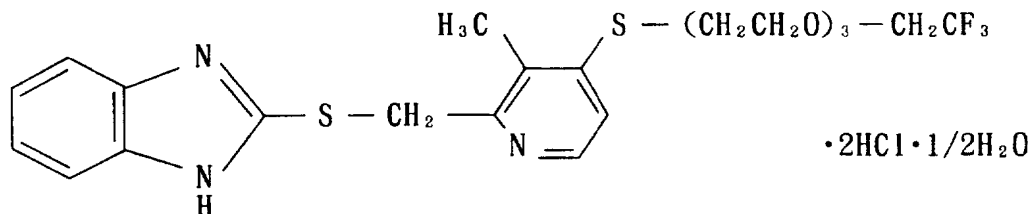
#### 実施例 1



原料調製例 A A で得られた 3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノール 4.9 g をクロロホルム 80 ml に溶解させ、氷冷下、塩化チオニル 2.2 ml を滴下し、40～50℃で3.5時間攪拌した。反応液を氷水中にかけ、炭酸カリウムでアルカリ過飽和したのちクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥したのち溶媒を留去して2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジンの油状物 4.5 g を得た。これを2-メルカプトベンズイミダゾール 2.0 g および水酸化ナトリウム 1.0 g を水 3 ml に溶解したものを含有するエタノール 90 ml 中に加え、室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、エタノールを留去し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣にエタノール性塩酸を加え、塩酸塩としたのち、エタノールより再結晶を行い、2-(3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル-1H-ベンゾイミダゾール・2塩酸塩の白色結晶 2.2 g を得た。融点 185～188℃ (

分解；対応する free base体の融点 92～93℃）。

## 実施例 2

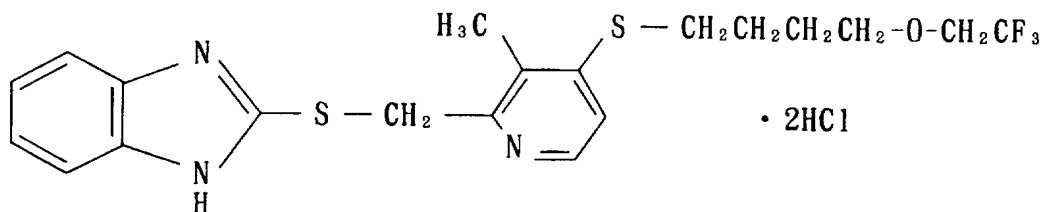


原料調製例 B B で得られた 3-メチル-4-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジン-2-メタノール 0.9 g をクロロホルム 10 ml に溶解させ、氷冷下、塩化チオニル 0.53 ml を滴下し、40～50℃で2.5時間攪拌した。反応液を氷水中にあけ、炭酸カリウムでアルカリ過飽和したのちクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥したのち溶媒を留去して2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)ピリジンの油状物 0.5 g を得た。これを、2-メルカプトベンズイミダゾール 0.2 g および水酸化ナトリウム 0.06 g を水 1 ml に溶解したものを含有するエタノール 7 ml 中に加え、30分間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、エタノールを留去し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで留出して得た油状物にエタノール性塩酸を加え、塩酸塩としたのち、エタノールより再結晶を行い、2-((3-メチル-4-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール・2塩酸塩・1/2水和物の淡黄色不定形結晶 0.13 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ (ppm)=2.43 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.63-3.78 (m, 6H), 3.88-3.99 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 2H),

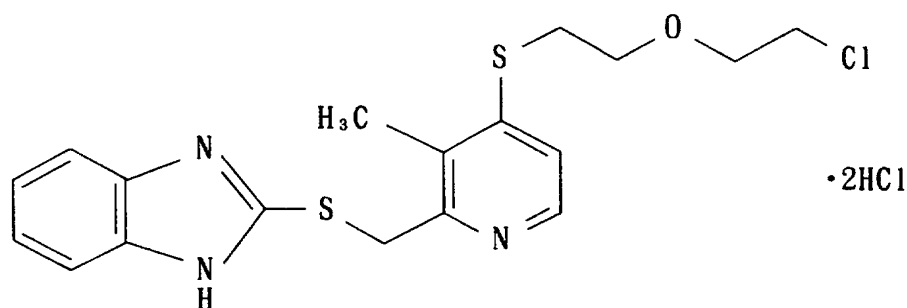
7.94 (d, 1H), 8.37 (d, 1H)

## 実施例 3



原料調製例 C C で得られた 3-メチル-4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブチルスルファニル)ピリジン-2-メタノール 2.5 g をクロロホルム 60 ml に溶解させ、氷冷下、塩化チオニル 1.5 ml を滴下し、40～50℃で2.5時間攪拌した。反応液を氷水中にあげ、炭酸カリウムで過飽和したのちクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥したのち溶媒を留去することによって油状の2-クロロメチル-3-メチル-4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブチルスルファニル)ピリジン 2.1 g を得た。これを2-メルカプトベンゾイミダゾール 1.0 g および水酸化ナトリウム 0.5 g を水 5 ml に溶解したものを含有するエタノール 30 ml 中に加え、室温で4.5時間攪拌した。不溶物を濾去し、エタノールを留去し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=20：1で留出して得た油状物にエタノール性塩酸を加えて塩酸塩としたのち、エタノールより再結晶を行い、2-((3-メチル-4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ブチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール・2塩酸塩の淡黄色結晶 1.1 g を得た。融点 188～191℃ (分解)

## 実施例 4



原料調製例 D D で得られた 4 - ( 2 - ( 2 - クロロエトキシ ) エチルスルファニル ) - 3 - メチルピリジン - 2 - メタノール 9 . 1 g をクロロホルム 2 0 0 m l に溶解させ、氷冷下、塩化チオニル 4 m l を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水中にあげ、炭酸カリウムで過飽和したのちクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥したのち溶媒を留去することによって 4 - ( 2 - ( 2 - クロロエトキシ ) エチルスルファニル ) - 2 - クロロメチル - 3 - メチルピリジン 9 . 0 g を得た。これを 2 - メルカプトベンゾイミダゾール 3 . 9 3 g および水酸化ナトリウム 2 . 0 8 g を水 2 5 m l に溶解したものを含有するエタノール 2 0 0 m l 中に加え、室温で 2 時間攪拌した。エタノールを留去し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1 で留出して得られた残渣にエタノール性塩酸を加えて塩酸塩としたのち、エタノールより再結晶を行い、2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 2 - クロロエトキシ ) エチルスルファニル ) - 3 - メチル - 2 - ピリジル ) メチルスルファニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール・2 塩酸塩の白色結晶 6 . 7 g を得た。融点 1 9 8 ~ 2 0 1 ° C ( 分解 )

上記実施例 1 ~ 4 のいずれかと同様な方法で以下の化合物を得ることができる。

・ 2 - ( ( 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - トリフルオロメトキシエトキシ ) エチルスルファニル ) - 2 - ピリジル ) メチルスルファニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール

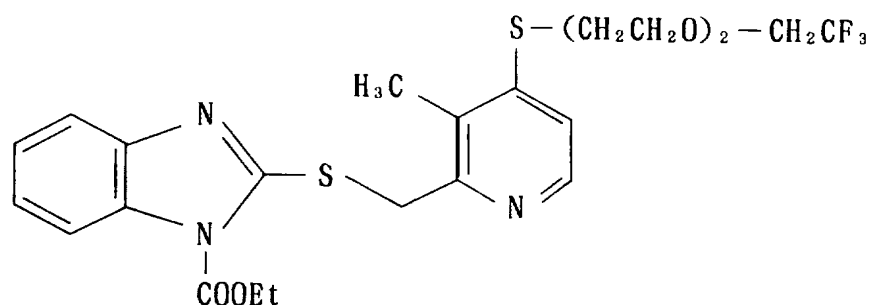
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - トリフルオロメトキシエトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - フルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - クロロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - ブロモエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (3 - (3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) プロポキシ) プロピルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (4 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ブトキシ) ブチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (3 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) プロピルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール

- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) プロポキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (4 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) ブチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ブトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (5 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (6 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メトキシ - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - エチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール



- ・ 2 - ( (3 - フルオロ - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - クロロ - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 5 - フルオロ - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 5 - メチル - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ・ 5 - メトキシ - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンズイミダゾール

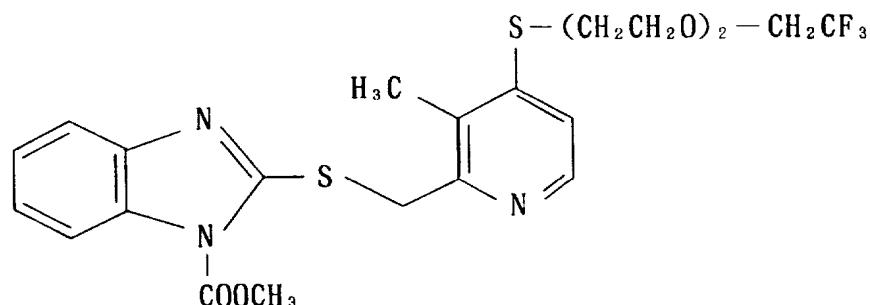
#### 実施例 5



2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H

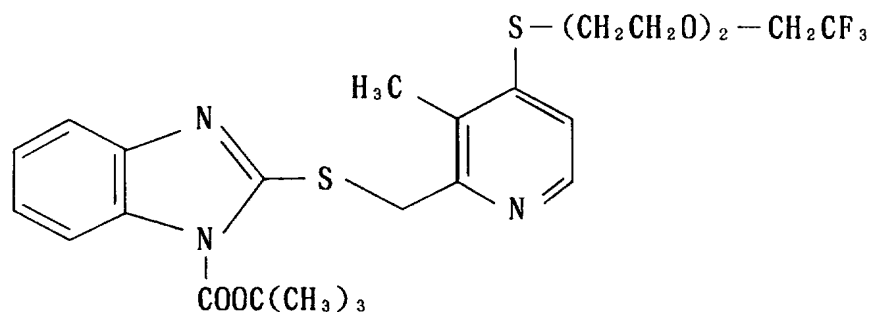
ーベンゾイミダゾール 1.0 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、60%水素化ナトリウム 0.105 g を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。次に氷冷下でクロロ炭酸エチル 0.285 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、水中に注ぎ、析出した固形物を濾取後、エタノールから再結晶して無色結晶の 1-エトキシカルボニル-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール 1.075 g を得た。融点 85-6 °C

#### 実施例 6



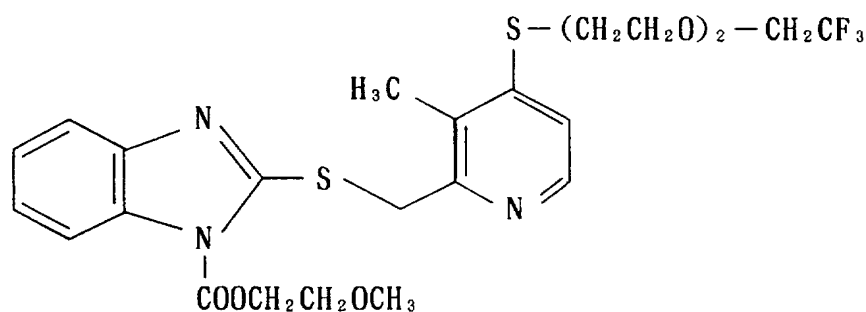
2-((3-メチル-4-(2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール 2.0 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、60%水素化ナトリウム 0.19 g を加え室温で 1.5 時間攪拌した。次にクロロ炭酸メチル 0.45 g を加え室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を水中にあげ、析出した固形物を濾取したのち、エタノールから再結晶を行い、1-メトキシカルボニル-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾールの白色結晶 1.9 g を得た。融点 109~111 °C

## 実施例 7



2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール 2.0 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、60%水素化ナトリウム 0.19 g を加え室温で 1 時間攪拌した。次に二炭酸ジ第 3 級ブチル 1.1 ml を加え室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を水中にあげ、析出した固形物を濾取したのち、エタノールより再結晶を行い、1 - 第 3 級ブトキシカルボニル - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾールの白色結晶 1.4 g を得た。融点 92 ~ 94 °C

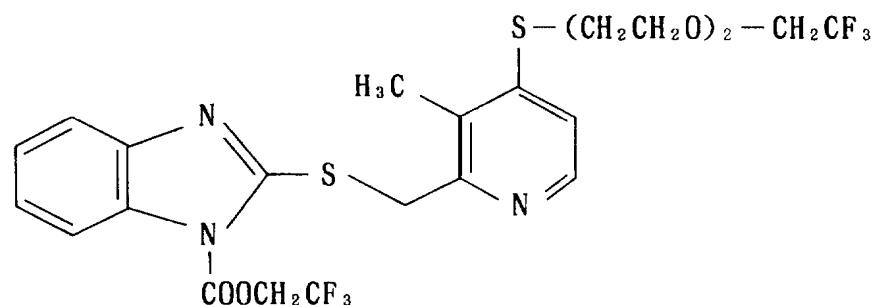
## 実施例 8



2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H

ーベンゾイミダゾール 2.0 g をジクロロメタン 20 ml に溶解し、2-メトキシエタノール 0.69 ml を加えたのち、氷冷下トリホスゲン 0.86 g を加え室温で 8.5 時間攪拌した。反応液を水にあけ、炭酸カリウムで中和しクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加え析出した固形物を濾取したのち、エタノールより再結晶を行い、1-(2-メトキシエトキシカルボニル)-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾールの白色結晶 0.44 g を得た。融点 80~82℃

#### 実施例 9



2-((3-メチル-4-(2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール 2.0 g をジクロロメタン 20 ml に溶解し、2,2,2-トリフルオロエタノール 0.62 ml を加えたのち、氷冷下トリホスゲン 0.86 g を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液を水にあけ、炭酸カリウムで中和しクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加え析出した固形物を濾取したのち、エタノールより再結晶を行い、1-(2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル)-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾールの白色結晶 1.7 g を得た。融点 87~89℃

上記実施例 5 ～ 9 のいずれかと同様な方法で以下の化合物を得ることができる。

- ・ 1-イソブトキシカルボニル-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール
- ・ 1-ベンジルオキシカルボニル-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール
- ・ 1-フェノキシカルボニル-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール
- ・ 1-(2-ヒドロキシエトキシカルボニル)-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール
- ・ 1-(2-アセトキシエトキシカルボニル)-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール
- ・ 1-カルボキシメトキシカルボニル-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール
- ・ 1-(エトキシカルボニル)メトキシカルボニル-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール
- ・ 1-カルバモイルメトキシカルボニル-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール
- ・ 1-ベンゾイルメトキシカルボニル-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-

ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H-ベンゾイミダゾール

#### 実施例 10

実施例 1 で得られた 2 - ( ( 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H-ベンゾイミダゾールをクロロホルムに溶解し、氷冷下、80%メタクロロ過安息香酸を加え、氷冷下で30分攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=99：1で留出し、油状の 2 - ( ( 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルフィニル) - 1 H-ベンゾイミダゾールを得た。

上記実施例 10 と類似した方法で以下の化合物を得ることができる。

・ 2 - ( ( 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルフォニル) - 1 H-ベンゾイミダゾール

本発明の医薬は以下の製剤処方例により製剤することができる。

製剤処方例における化合物 (I) として、2 - ( ( 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H-ベンゾイミダゾール・2 塩酸塩 (実施例 1 の化合物) が例示される。

#### 製剤処方例 1

化合物 (I) 20 mg を含有する錠剤は以下の組成により調製される。

実施例 1 の化合物	20 mg
コーンスターチ	15 mg
乳糖	57 mg
微結晶セルロース	25 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg
計	120 mg

実施例 1 の化合物 20 部、乳糖 57 部、微結晶セルロース 19 部およびコーンスターチ 4 部とをよく混和したのち、コーンスターチ 3 部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を 16 メッシュで篩過し、オーブン中 50℃で乾燥後、24 メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ 8 部、微結晶セルロース 6 部およびステアリン酸マグネシウム 3 部とをよく混合したのち、圧搾打錠して 1 錠当たり有効成分 20 mg 含有の錠剤を得る。

#### 製剤処方例 2

実施例 1 の化合物 1.0 mg と塩化ナトリウム 9.0 mg を注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分 1.0 mg 含有注射剤を得る。

本発明の医薬は、2 剤および新 3 剤併用療法にて使用することもでき、この場合、化合物 (I) と抗潰瘍薬、または化合物 (I) と抗潰瘍薬と抗生物質もしくは抗原虫薬が生体内に共存する期間があればよく、一剤に配合してもよいし、別個に製剤して同時または別々に患者に投与することができる。

本発明のピリジン系併用医薬は、例えば次のように処方される。

#### 製剤処方例 3

(1) オメプラゾール腸溶錠 (オメプラゾン錠 (商品名、吉富製薬 (株) 製) として入手可能である)

(2) 化合物 (I) 20 mg を含有する以下の処方のカプセル剤

実施例 1 の化合物	20 mg
コーンスターチ	30 mg
乳糖	63 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
<hr/>	
計	120 mg

製剤 (1) および (2) を同時または分割して患者に投与することができる。

#### 製剤処方例 4

(1) オメプラゾール腸溶錠 (オメプラゾン錠 (商品名、吉富製薬 (株) 製) と  
して入手可能である)

(2) アモキシシリンカプセル (アモリンカプセル (商品名、武田薬品工業社製)  
として入手可能である)

(3) 化合物 (I) 20 mg を含有する以下の処方のカプセル剤

実施例 1 の化合物	20 mg
コーンスターチ	30 mg
乳糖	63 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
<hr/>	
計	120 mg

製剤 (1)、(2) および (3) を同時または分割して患者に投与することができる。

#### 製造処方例 5

(1) オメプラゾール腸溶錠 (オメプラゾン錠 (商品名、吉富製薬 (株) 製) と  
して入手可能である)

(2) メトロニダゾール内服錠 (フラジール内服錠 (商品名、塩野義製薬 (株)  
製) として入手可能である)

(3) 化合物 (I) 20 mg を含有する以下の処方のカプセル剤

実施例 1 の化合物	20 mg
コーンスターチ	30 mg
乳糖	63 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
<hr/>	
計	120 mg

製剤 (1)、(2) および (3) を同時または分割して患者に投与することができる。



これら本発明化合物（I）およびその医薬上許容し得る塩の薬理作用は以下の方法により確かめられる。

#### 実験例 1 : H. Pylori に対する試験管内抗菌活性

5 % 馬血清を用い、37 °C 微好気性条件下で 72 時間培養した臨床分離株（18 株）をブルセラ・ブロスで希釈し、菌数約  $10^6$  個 / ml の菌液を作製した。2 倍希釈濃度系列の被検化合物を含有した寒天平板上に、ミクロプランタを使用して希釈菌液をスポット接種し、8 % 二酸化炭素下、37 °C で 3 から 4 日間培養した後、最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。その値をもとに MIC<sub>50</sub> 値（発育を 50 % 阻止する最小濃度）および MIC<sub>90</sub> 値（発育を 90 % 阻止する最小濃度）を算出した。

その結果、本発明化合物の MIC<sub>50</sub> 値は 0.0125 ~ 0.78  $\mu$ g / ml、MIC<sub>90</sub> 値は 0.025 ~ 1.56  $\mu$ g / ml を示した。

#### 実験例 2 : 胃灌流ラットの胃酸分泌に対する作用

ゴーシュ（Ghosh）らの方法〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Br. J. Pharmacol.）第 13 巻、第 54 頁（1958 年）〕に準じる。ウィスター（Wistar）ラットを 20 時間絶食後、ウレタン（1.5 g / kg, 皮下）で麻酔し、胃内灌流流入用および流出用ポリエチレン・チューブを装着する。37 °C の生理食塩水を 7 ml / 分の速度で胃内灌流し、10 分間隔で灌流液を採取する。塩酸ヒスタミン 1 ml / kg を 1 時間間隔で静脈投与して、胃酸分泌を惹起させる。試験化合物を含む被検液は塩酸ヒスタミン投与 5 分前に静脈内投与する。胃液酸度は自動点滴装置を用いて pH7.0 まで滴定し、試験化合物による胃酸分泌の抑制率を測定する。

#### 実験例 3

約 20 時間絶食した生後 7 週齢の雄性スナネズミに H. Pylori の標準菌株（ATCC 43504 株）の約 24 時間培養液を強制経口投与する。培養液投与後、約 4 時間絶食、絶水を維持した後、通常の固形餌と飲料水を与えることにより、H. Pylori に感染したスナネズミモデルを作製する。感染 6 週間より、薬剤を 1

日 2 回、2 週間経口投与する。薬剤投与終了後、6 週目にスナネズミを屠殺し、胃を摘出する。胃を大弯に沿って切開し、内容物を除去後、胃を 10 ml のリン酸緩衝生理食塩水中でホモジナイザーで破碎する。破碎液を同緩衝液で希釈し、その 0.1 ml を *H. Pylori* 用選択培地に接種する。これを炭酸ガスの存在下、培養し *H. Pylori* の有無を調べる。菌が検出されなかったものを除菌と判定する。*H. pylori* 感染スナネズミモデルにおける *H. pylori* 除菌効果を以下に示した。

化合物	投与量	除菌率 (%)	MIC <sub>50</sub>
実施例 1 の化合物	10ml/kg, b. i. d. 14日間	100	0.1
比較化合物 1	10ml/kg, b. i. d. 14日間	50	0.012
比較化合物 2	10ml/kg, b. i. d. 14日間	50	0.025

比較化合物 1 : 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) エチルチオ) - 2 - ピリジル) メチルチオ) - 1 H - ベンズイミダゾール・塩酸塩

比較化合物 2 : 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エチルチオ) - 2 - ピリジル) メチルチオ) - 1 H - ベンズイミダゾール・塩酸塩

比較化合物 1 および比較化合物 2 の除菌率は 50 % であるのに対し、実施例 1 の化合物の除菌率は 100 % であり、実施例 1 の化合物は *in vivo* において明らかに優れた除菌効果を示した。

#### 実験例 4

約 20 時間絶食した生後 7 週齢の雄性スナネズミに *H. Pylori* の標準菌株 (ATCC 43504 株) の約 24 時間培養液を強制経口投与する。培養液投与後、約 4 時間絶食、絶水状態を維持した後、通常の固形餌と飲料水を与えることにより、*H. Pylori* に感染したスナネズミモデルを作製する。感染 6 週間より、薬剤を 1 日 2 回、2 週間経口投与する。実施例 1 の化合物とプロトンポンプ阻害剤と

の併用実験、または実施例 1 の化合物とプロトンポンプ阻害剤と抗生物質もしくは抗原虫薬との併用実験において、先にプロトンポンプ阻害剤を投与後、実施例 1 の化合物、または実施例 1 の化合物と抗生物質もしくは抗原虫薬とを経口投与する。薬剤投与終了後、6 週目にスナネズミを屠殺し、胃を摘出する。胃を大弯に沿って切開し、内容物を除去後、胃を 10 ml のリン酸緩衝液－生理食塩水中でホモジナイザーで破碎する。破碎液を同緩衝液で適宜希釈し、その 0.1 ml を *H. Pylori* 菌選択培地に接種する。これを炭酸ガスの存在下、培養し、*H. Pylori* の存在の有無を調べる。

実施例 1 の化合物は単剤投与でも優れた除菌効果を示すが、実施例 1 の化合物とプロトンポンプ阻害剤との併用投与、または実施例 1 の化合物とプロトンポンプ阻害剤と抗生物質もしくは抗原虫薬との併用投与により、明らかな除菌効果の増強が認められるとともに、肉眼的および組織病理学的に炎症症状の修復が促進された。また、併用投与による完全除菌群では炎症症状の再発は見られなかった。

#### 実施例 5

##### 1) マウス経口投与急性毒性試験

約 24 時間絶食した 5 週齢の ICR 系雄性マウス（日本チャールズリバー）に実施例 1 の化合物を単回経口投与し、3 日後の生死を観察した。

##### 2) マウス静脈内投与急性毒性試験

5 週齢の ICR 系雄性マウス（日本チャールズリバー）に実施例 1 の化合物を単回静脈内投与し、3 日後の生死を観察した。

#### マウス急性毒性試験

用量 (mg/kg)	死亡数
静脈内投与 50	0 / 5
経口投与 1000	0 / 5

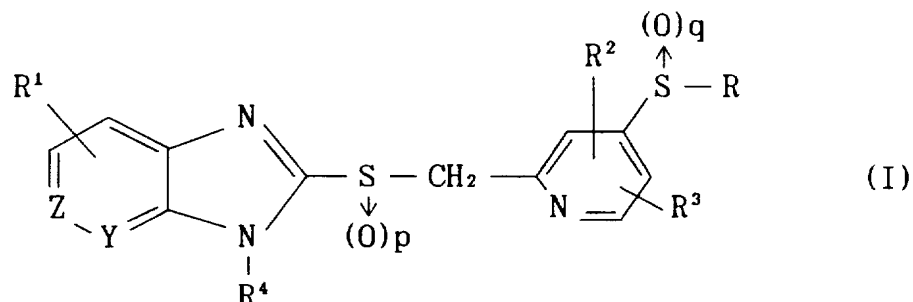
n = 5

以上の結果より、本発明の化合物（I）およびその医薬上許容し得る塩は、*H. Pylori* に代表されるヘリコバクター属の菌に対して選択的に抗菌活性を示し、さらに*H. Pylori* 感染動物モデルにおいても良好な除菌作用を示すことから、ヘリコバクター菌に起因する胃炎、胃潰瘍などの各種疾患の予防および治療に有効である。すなわち、一般式（I）の本発明化合物およびその医薬上許容し得る塩は、ヒトを含む哺乳動物に対して、ヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防および治療、潰瘍の再燃再発防止、嘔吐の抑制、ノン・アルサージスペプシア（Non-ulcer dyspepsia）の予防および治療、腫瘍（胃癌など）の予防および治療に使用される。また、本発明化合物（I）およびその医薬上許容し得る塩は胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用、胃腸細胞保護作用、抗下痢作用などを有し、消化器系疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、下痢、大腸炎など）の予防および治療薬として有用である。さらに、低毒性で、かつ酸などに対し安定であり、血中ガストリン値の上昇が小さいなどの特性を有する。

さらに、本発明によれば、化合物（I）と抗潰瘍剤との併用投与、あるいは化合物（I）と抗潰瘍剤と抗生物質もしくは抗原虫薬との併用投与により、除菌効果の増強、潰瘍治癒の促進効果が得られる。また、単独投与に比べて投与量の低減ができるので副作用および患者のコンプライアンスの改善が期待できる。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



〔式中、Rは、 $-(CH_2-CH_2-O)_k-D_1$

(式中、 $D_1$  はハロアルキルを示し、 $k$  は1から10の整数を示す。)、  
または $-(A-O)_m-(B-O)_n-D_2$

(式中、 $D_2$  はハロアルキルを示し、 $m$  は1から10の整数を示し、 $n$  は0から10の整数を示し、 $A$ 、 $B$ は同一または異なってそれぞれ置換基を有してもよい炭素数2～10のアルキレンを示す。但し、 $n$ が0を示す場合、 $A$ は炭素数3～10のアルキレンを示し、 $n$ が1から10の整数を示す場合、 $A$ と $B$ の少なくとも一方は炭素数3～10のアルキレンを示す。)を示す。

$R^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシルまたはハロアルキルを示す。

$R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシを示す。

$R^4$  は水素または $-COOR^5$

(式中、 $R^5$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、アシルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、置換基を有してもよいフェニル、置換基を有してもよいアラルキルを示す。)

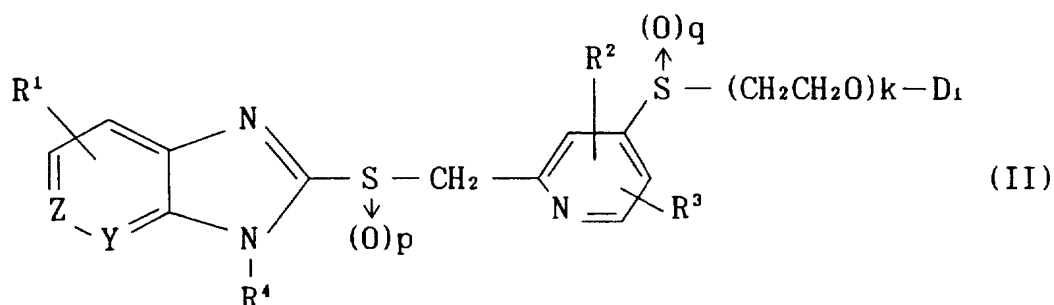
により表される基を示す。

Z、Yは同一または異なってそれぞれCHまたはNを示す。

p、qは同一または異なってそれぞれ0、1または2を示す。]

により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩。

## 2. 一般式 (I I)



[式中、 $R^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシルまたはハロアルキルを示す。

$R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシを示す。

$R^4$  は水素または $-COOR^5$

(式中、 $R^5$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、アルコシアリル、アシルオキシアリル、アシルアルキル、カルボキシアリル、カルバモイルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、置換基を有してもよいフェニル、置換基を有してもよいアラリルを示す。)

により表される基を示す。

$D_1$  はハロアルキルを示す。

Z、Yは同一または異なってそれぞれCHまたはNを示す。

p、qは同一または異なってそれぞれ0、1または2を示す。

kは1から10の整数を示す。]

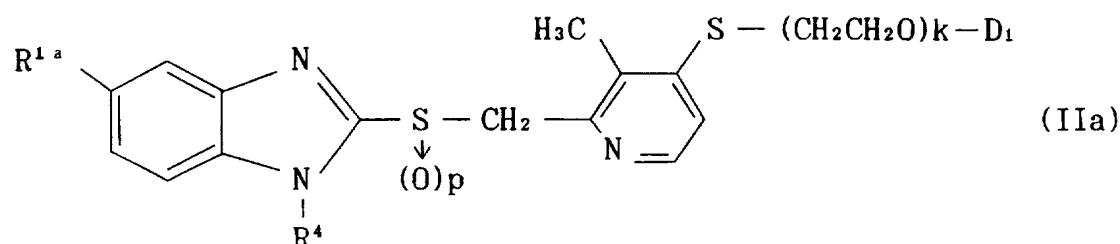
により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩。

## 3. 一般式 (I I) において、

$R^1$  が水素、ハロゲン、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 1～5 のアルコキシ、ヒドロキシまたは炭素数 1～5 のハロアルキルであり、

$R^2$ 、 $R^3$  が同一または異なって、それぞれ水素または炭素数 1～5 のアルキルである、請求の範囲 2 に記載のピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩。

4. 一般式 (I I) により表される化合物が、一般式 (I I a)



〔式中、 $R^{1a}$  は水素、ハロゲン、炭素数 1～3 のアルキル、炭素数 1～3 のアルコキシ、ヒドロキシまたは炭素数 1～3 のハロアルキルを示す。

$R^4$  は水素または  $-COOR^5$

(式中、 $R^5$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、アシルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、置換基を有してもよいフェニル、置換基を有してもよいアラルキルを示す。)

により表される基を示す。

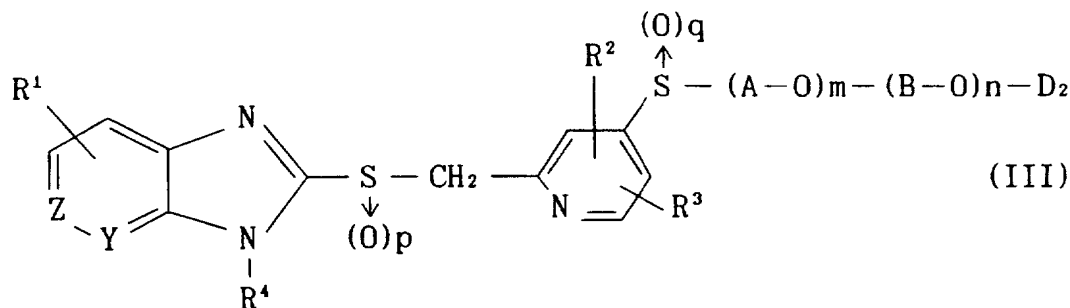
$D_1$  はハロアルキルを示す。

$p$  は 0、1 または 2 を示す。

$k$  は 1 から 10 の整数を示す。〕

により表される化合物である請求の範囲 3 に記載のピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩。

5. 一般式 (I I I)



〔式中、 $R^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシルまたはハロアルキルを示す。

$R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシを示す。

$R^4$  は水素または  $-COOR^5$

(式中、 $R^5$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、アシルオキシアリル、アシルアルキル、カルボキシアリル、カルバモイルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、置換基を有してもよいフェニル、置換基を有してもよいアラルキルを示す。)

により表される基を示す。

$D_2$  はハロアルキルを示す。

Z、Y は同一または異なってそれぞれCHまたはNを示す。

p、q は同一または異なってそれぞれ0、1または2を示す。]

m は1から10の整数を示す。

n は0から10の整数を示す。

A、B は同一または異なってそれぞれ置換基を有してもよい炭素数2～10のアルキレンを示す。

但し、n が0を示す場合、A は炭素数3～10のアルキレンを示し、n が1から10の整数を示す場合、AとBの少なくとも一方は炭素数3～10のアルキレンを示す。]



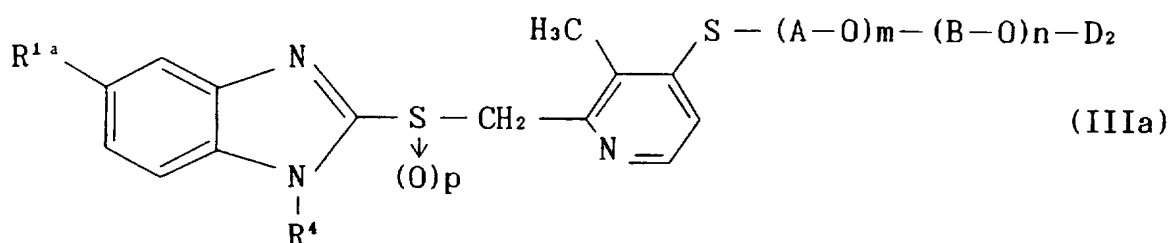
により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩。

6. 一般式 (I I I) において、

$R^1$  が水素、ハロゲン、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 1～5 のアルコキシ、ヒドロキシまたは炭素数 1～5 のハロアルキルであり、

$R^2$ 、 $R^3$  が同一または異なって、それぞれ水素または炭素数 1～5 のアルキルである、請求の範囲 5 に記載のピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩。

7. 一般式 (I I I) により表される化合物が、一般式 (I I I a)



〔式中、 $R^{1a}$ は水素、ハロゲン、炭素数 1～3 のアルキル、炭素数 1～3 のアルコキシ、ヒドロキシまたは炭素数 1～3 のハロアルキルを示す。〕

$R^4$  は水素または  $-COOR^5$

(式中、 $R^5$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、アシルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、モノアルキルカルバモイルアルキル、ジアルキルカルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、置換基を有してもよいフェニル、置換基を有してもよいアラルキルを示す。)

により表される基を示す。

$D_2$  はハロアルキルを示す。

$p$  は 0、1 または 2 を示す。

$m$  は 1 から 10 の整数を示す。

$n$  は 0 から 10 の整数を示す。

但し、 $n$  が 0 を示す場合、 $A$  は炭素数 3～10 のアルキレンを示し、 $n$  が 1 か

ら 10 の整数を示す場合、A と B の少なくとも一方は炭素数 3 ～ 10 のアルキレンを示す。]

により表される化合物である請求の範囲 6 に記載のピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩。

8. 以下の化合物群より選ばれた請求の範囲 1 に記載のピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩。

2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

2 - ( (3 - メチル - 4 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ブチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

2 - ( (4 - (2 - (2 - クロロエトキシ) エチルスルファニル) - 3 - メチル - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

1 - エトキシカルボニル - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

1 - メトキシカルボニル - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

1 - 第 3 級ブトキシカルボニル - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチルスルファニル) - 2 - ピリジル) メチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、

1 - (2 - メトキシエトキシカルボニル) - 2 - ( (3 - メチル - 4 - (2 -

(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール、

1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル)-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール、

1-(N, N-ジメチルカルバモイルメトキシカルボニル)-2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール、

2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール、

2-((3-メチル-4-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール、および

2-((3-メチル-4-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エチルスルファニル)-2-ピリジル)メチルスルフィニル)-1H-ベンゾイミダゾール。

9. 請求の範囲1~8のいずれかに記載のピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩と、医薬上許容し得る担体とを含有する医薬組成物。

10. 請求の範囲1~8のいずれかに記載のピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩と、抗潰瘍薬とを含有する医薬組成物。

11. 請求の範囲1~8のいずれかに記載のピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩と、抗潰瘍薬と、抗生物質もしくは抗原虫薬とを含有する医薬組成物。

12. 請求の範囲1~8のいずれかに記載のピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩を投与することを特徴とする消化器系疾患の予防・治療方法。

1 3. 請求の範囲 1 ～ 8 のいずれかに記載のピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩と、抗潰瘍薬とを投与することを特徴とする消化器系疾患の予防・治療方法。

1 4. 請求の範囲 1 ～ 8 のいずれかに記載のピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩と、抗潰瘍薬と、抗生物質もしくは抗原虫薬とを投与することを特徴とする消化器系疾患の予防・治療方法。

1 5. 請求の範囲 9 に記載の医薬組成物であって、抗潰瘍薬と併用されることを特徴とする医薬組成物。

1 6. 請求の範囲 9 に記載の医薬組成物であって、抗潰瘍薬および抗生物質もしくは抗原虫薬と併用されることを特徴とする医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01365

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D401/12, 471/04, 487/04, A61K31/44, 50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D401/12, 471/04, 487/04, A61K31/44, 50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 7-278141, A (Eisai Co., Ltd.), October 24, 1995 (24. 10. 95), Claim (Family: none)	1 - 11, 15, 16
A	WO, 95/11897, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), May 4, 1995 (04. 05. 95), Claim & US, 5504082, A & EP, 729957, A1 & JP, 7-512516, A & US, 5616581, A	1 - 11, 15, 16
A	JP, 6-500547, A (BYK Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH.), January 20, 1994 (20. 01. 94), Claim & WO, 92/4898, A1 & ZA, 9107309, A & AU, 9184457, A & EP, 548103, A1 & IL, 99471, A & NZ, 239772, A	1 - 11, 15, 16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 10, 1997 (10. 07. 97)

Date of mailing of the international search report

July 23, 1997 (23. 07. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01365

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12 - 14  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 12 to 14 relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search. Namely, the inventions of Claims 12 to 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>9</sup> C 07 D 4 0 1 / 1 2, 4 7 1 / 0 4, 4 8 7 / 0 4, A 6 1 K 3 1 / 4 4, 5 0

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>9</sup> C 07 D 4 0 1 / 1 2, 4 7 1 / 0 4, 4 8 7 / 0 4, A 6 1 K 3 1 / 4 4, 5 0

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 7-278141, A (エーザイ株式会社), 24. 10月. 1995 (24. 10. 95), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-11, 15, 16
A	WO, 95/11897, A1 (吉富製薬株式会社), 4. 5月. 1995 (04. 05. 95), 特許請求の範囲&US, 5504082, A&EP, 729957, A1&JP, 7-512516, A&US, 5616581, A	1-11 15, 16
A	J P, 6-500547, A (ビイク グルデン ロンベルク ヒエーミツシエ フアブリーク ゲゼルシャフト ミット ベシユレンクテル ハフツング), 20. 1月. 1994 (20. 01. 94), 特許請求の範囲&WO, 92/4898, A1 &ZA, 9107309, A&AU, 9184457, A&EP, 548103, A1 &IL, 99471, A&NZ, 239772, A	1-11 15, 16

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 07. 97

国際調査報告の発送日

23.07.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 12-14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

請求の範囲12-14に係る発明は、人間の身体の治療方法に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。